Experimentelle Keratitis herpetica superficialis des Kaninchens und deren Therapie durch Uracilderivate, 5-jodo-2-desoxyuridin (IUDR) und p-Fluorphenylalanin (FPA)

von

Peter Schmidt

aus Litzmannstadt

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0017

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor Prof. Dr. E. Schreck)

Experimentelle Keratitis herpetica superficialis des Kaninchens und deren Therapie durch Uracilderivate, 5-jodo-2-desoxyuridin (IUDR) und p-Fluorphenylalanin (FPA)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Peter Schmidt

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. K. G. Ober
Referent: Priv. Doz. J. Wollensak
Correferent: Professor Dr. E. Schreck
Tag der mündlichen Prüfung: 9. September 1966

MEINEN ELTERN

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

A. Einleitung

Die Einführung von Antimetaboliten durch WOLLENSAK (1960) und KAUFMAN (1962) brachte einen bedeutenden Fortschritt in der Therapie des Herpes corneae. Die von KAUFMAN empfohlene Behandlung mit 5-jodo-2-desoxyuridin (IUDR) zeigte sich in vielen Untersuchungen erfolgreich (MAXWELL 1963, KÜCHLE 1963 u.a.). Die anfängliche Begeisterung wich aber bald einer gewissen Skepsis. Von verschiedenen Seiten wurden Stimmen laut, die vor einer kritiklosen Anwendung dieser thyminanalogen Verbindung warnten (LUNTZ und MacCALLUM 1963). Literaturberichte über besonders schwer verlaufende Formen von Keratitis dendritica, über intensive Eintrübungen der Hornhautschichten (REISER 1963, BURNS 1963), ja sogar Hornhautperforationen (vgl. WOLLENSAK und KLARE 1964) ließen die therapeutische Anwendung von IUDR in Zweifel ziehen. Es ergab sich somit von selbst die Aufgabe, sich nach anderen Antimetaboliten umzusehen bzw. sie auf ihre therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen hin zu untersuchen. Es liegt nahe, hierbei Verbindungen zu prüfen, die sich wie das IUDR von der DNS-Base Thymin herleiten. Ebenso gehört auch hierher die von WOLLENSAK eingeführte aminosäurenanaloge Verbindung para-Fluor-Phenylalanin (FPA), die in mehreren Versuchen einen günstigen therapeutischen Effekt zeigte.

B. Experimentelle Untersuchungen

a) Methodik

Dem Versuch dienten 1-2 jährige, 1,5 bis 3 kg schwere Kaninchen. Nach vorangegangener Cocainanaesthesie wurde die Hornhaut je eines Auges entweder mit dem Hockeymesser gitterartig angeritzt oder mit einem Trepan von 5 mm Durchmesser bis zu einer Tiefe von etwa 0,1 mm eingeschnitten. Anschließend Infektion der Hornhaut mit Herpes simplex Viren, die mehrere Chorioallantois-Passagen hinter sich hatten. Je nach Ansprechen der Infektion, welche sich durch Anfärben der Hornhautläsionen mit Fluorescein prüfen läßt, Beginn der Therapie 10, 24 bzw. 52 Stunden post infectionem. Von 8 bis 22 Uhr je 1 bis 2 Tropfen jeder Substanz stündlich, nachts zweistündlich auf die Cornea und in den Bindehautsack. Die Ausgangssituation findet ihre zeichnerische Darstellung in der obersten horizontalen Reihe der Abbildungen. Der Tuschekreis entspricht der Hornhaut-Lederhautgrenze, die schwarzen Stellen kennzeichnen fluoresceinanfärbbare Hornhautpartien. Der zweite horizontale Strich bedeutet das Ende der Therapie.

Folgende Substanzen wurden geprüft:

Substanz 4 : 1,5-Äthyl-3-Allyl-4-Chlor-Uracil[+] 0.15%
Substanz 5 : 1-Methyl-3-Crotyl-5-Phosphor-Uracil[+] 0.33%
Substanz 6 : 1,3,5-Methyl-4-Chlor-Uracil 0.37%
5-jodo-2-desoxyuridin = IUDR (IDU;Emanil R Höchst) 0.1 %
DL-para-Fluorphenylalanin (FPA) (California Corporation for Biochemical Research, Los Angeles, Lot 92o751, Nitrogen 7.77%, Chromat. homogeneous) o.3 %

Als Kontrolle wurde physiologische Kochsalzlösung in denselben Zeitabständen getropft. Sämtliche Präparate erhielten eine Zusetzung Streptomycin 1,7 mg/ml und Penicillin 17oo E/ml. Jede Substanz wurde an vier Kaninchen getestet.

b)Ergebnisse der Versuche

1.) In der ersten Versuchreihe (Abb.1) wurde der Herpes-simplex Stamm HF-E-65 verwendet. Zehn Stunden nach Infektion der Kaninchen - Hornhaut gelangten die Präparate zur lokalen Anwendung. Da zwei Kaninchen der IUDR-Gruppe (Ohrmarke 83 u.24) schon am ersten Behandlungstag völlige Abheilung zeigten, wurden diese am dritten Tag gegen zwei Kontrolltiere (34 u.46) ausgetauscht. Bei einem der Tiere (24) stellte sich daraufhin auch prompt ein Recidiv ein. IUDR zeigte während der Behandlung eine günstige Beeinflussung der Infektion. Deutlich jedoch ist eine starke Neigung zu Recidiven nach Ende der Therapie. Zu diesem Zeitpunkt heilten die unbehandelten Kontrolltiere bereits langsam ab. Die Substanzen 5 und 6 boten einen den Kontrollen ähnlichen Krankheitsverlauf. Unter Substanz 4 hingegen stellte sich schon nach wenigen Tagen Heilung bei zwei

[+]Substanzen 4,5 und 6 verdanken wir der ROBUGEN GmbH/Esslingen

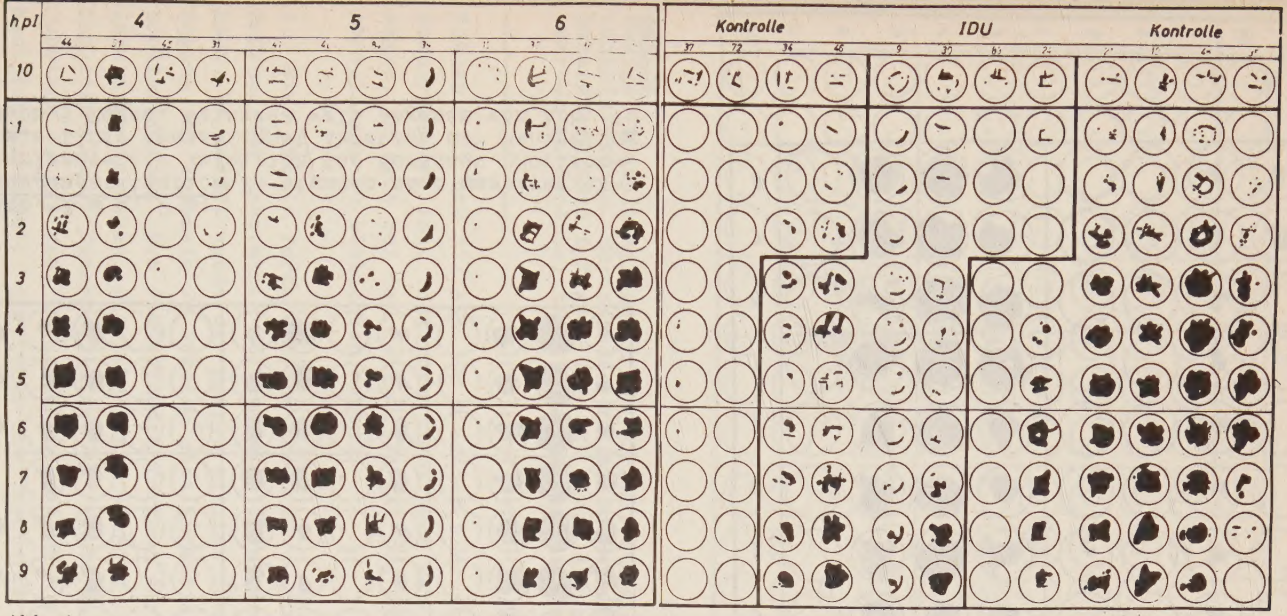
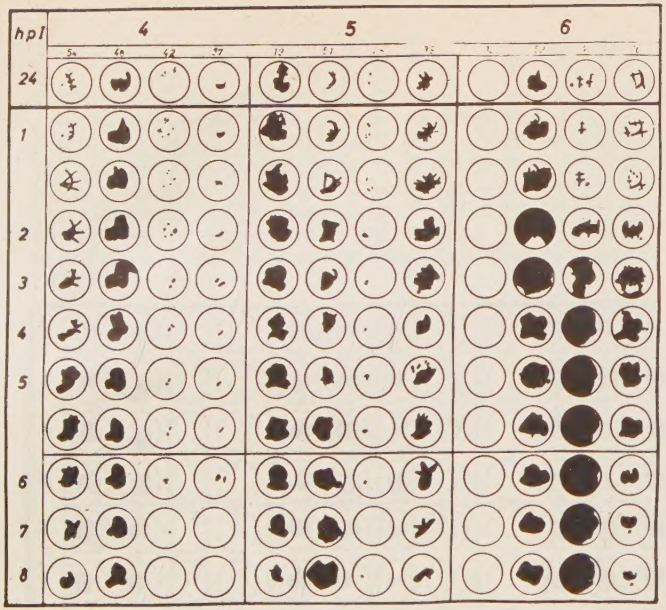


Abb.1:
Experimentelle Infektion der Kaninchenhornhaut. Ohrmarken der Tiere in der zweiten Zeile von oben. Die oberste Reihe skizziert die Ausgangssituation 10 Stunden nach Infektion. Limbus corneae als Kreis gezeichnet, fluoresceinpositive Stellen schwarz. Behandlungs-und Kontrolltage ersichtlich aus der senkrechten Zahlenreihe am li. Rand. Horizontale Linie markiert Ende der Therapie. Behandlung der Kaninchen (Kennummern 83 und 24) zunächst mit IUDR. Da die Augen bei der Untersuchung am 2. Tag abgeheilt sind, wurden sie mit physiologischer Kochsalzlösung weitergetropft. Den Übergang von IUDR auf die Kontrollösung markiert die kurze horizontale Linie. Therapiewechsel bei Kaninchen 34 und 46 analog gezeichnet.



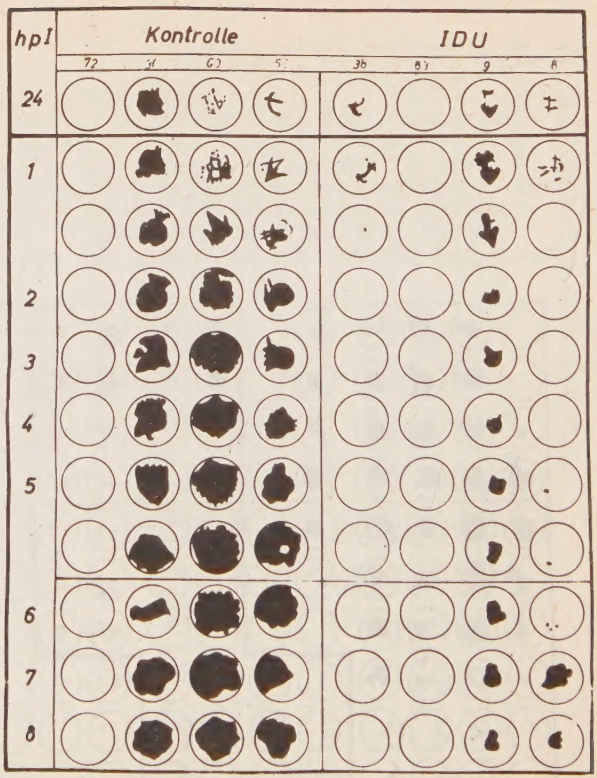


Abb. 2 a u. 2 b:
Ausgangssituation 24 Stunden nach massiver experimenteller Infektion der Hornhaut. Horizontale Linie kennzeichnet Absetzen der Behandlung nach 5 Tagen. Weiteres vgl. Legende von Abb. 1.

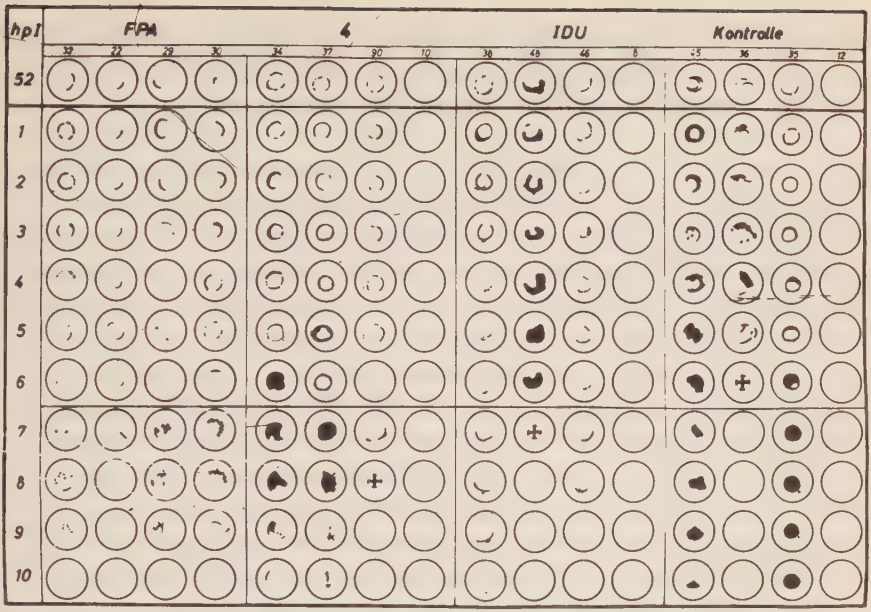


Abb.3:
Mäßige Viruseinimpfung in die Cornea. Ausgangssituation 52 Stdn nach Infektion. Horizontale Linie kennzeichnet Ende der Behandlung nach 6 Tagen. Die mit einem Kreuz versehenen Tiere starben an Encephalitis. Weiteres vgl. Legende von Abb. 1.

Tieren (42 und 31) ein. Ob dies der Wirkung von Substanz 4 zuzuschreiben ist, läßt sich nicht ohne weitere Versuche sagen, da auch bei den Kontrollen (57 und 72) zwei rasche Abheilungen zu beobachten waren.

2.) Eine zweite Versuchsreihe (Abb. 2a u. 2b) brachte eine Prüfung der Substanzen bei massiver Infektion der Hornhaut. Verwendet wurde der Herpes simplex Stamm HS-HF-378. Beginn der Therapie 24 Stunden post infectionem. Die Kontrollen ließen den foudroyanten Verlauf der herpetischen Infektion erkennen. Die Substanzen 5 und 6 boten ein sehr ähnliches Bild. Unterschiedlich war wiederum der Verlauf bei Substanz 4. Bei zwei Kaninchen (42 und 37) blieb der Hornhautprozess nahezu stationär bzw. besserte sich gering, die anderen beiden (54 und 48) zeigten einen kaum beeinflußbaren

Verlauf. Unter Applikation von IUDR heilte ein Kaninchen (38) völlig ab, ein Tier bekam unter der Therapie ein Rezidiv (8), ein weiteres (9) besserte sich, heilte aber nicht ab.

3.) Eine dritte Versuchsreihe (Abb. 3) diente zur Überprüfung der Präparate bei einer geringen Infektionsdosis, die mehr den klinisdhen Bedingungen entspricht. Die als unwirksam erwiesenen Substanzen 5 und 6 wurden weggelassen, dafür FPA in das Experiment miteinbezogen. Erst 52 Stunden post infectionem Beginn der Therapie, da die Infektion langsam anging. Der hierbei verwendete Herpes simplex Stamm L-1-3,isoliert aus H-F (KAPLAN), hat eine spezifische Neigung, eine Encephalitis hervorgerufen, an der die Tiere nach ca 8-10 Tagen eingehen. Während bei der Kontrolle, bei IUDR und Substanz 4 je ein Kaninchen einging, konnte unter FPA Behandlung eine vollständige Heilung bei einem Versuchstier (29) und eine wesentliche Besserung bei den drei übrigen Kaninchen erreicht werden. Obwohl die Infektion der Hornhaut bei allen Tieren einen leichteren Verlauf nahm als in den vorherigen Untersuchungen, hebt sich doch deutlich heraus, daß unter FPA der Herpes corneae am leichtesten abläuft. Unter IUDR erhält man vergleichbare Ergebnisse. Dort zeigte sich in zwei Fällen (38 und 46) gute Heilungstendenz, jedoch keine Abheilung. Bei Substanz 4 fand sich bei zwei Tieren (34 und 37) unter der Behandlung deutliche Verschlechterung, das dritte Tier (90) ging trotz der Abheilung des Hornhaut-Herpes ein.

C. Diskussion der eigenen Untersuchungen

Die Befunde aus unseren tierexperimentellen Untersuchungen zeigen keine sichere Wirksamkeit der Substanzen 5 und 6. In keiner der zwei Versuchsreihen unterscheidet sich das Ergebnis von dem der Kontrollen. Substanz 4 läßt hingegen einen gewissen virostatischen Effekt erkennen. Klarer zeigt sich die therapeutische Wirksamkeit von IUDR. Eine überlegene Wirkung, wie sie von manchen Autoren (KAUFMAN 1963, KÜCHLE 1963) berichtet wird, läßt sich aber nicht feststellen. Aufgrund der Versuche besteht wahrscheinlich eine Abhängigkeit vom Virusstamm. Es zeigen sich schlecht beeinflußbare Keratitiden. Weiter findet sich eine große Neigung zu Recidiven nach Be-

endigung der Therapie. Im 3. Versuch erreicht die aminosäurenanaloge Verbindung FPA eine dem IUDR vergleichbare Wirkung. Da hierbei die geringe Infektionsdosis den klinischen Verhältnissen am ehesten entspricht, erscheint FPA auch für den klinischen Gebrauch geeignet.

Der verschiedene Wirkungsmechanismus von IUDR und FPA bedarf hierzu einer eingehenden Darstellung. Die thyminanaloge Verbindung von IUDR greift direkt in den Nucleinstoffwechsel des Virus ein. Zwei Angriffspunkte bieten sich: Einmal wirkt IUDR hemmend auf die Phosphorylierung von Thymidin, andererseits wird IUDR anstelle des Thymidin in die Desoxyribonucleinsäure (DNS) eingebaut. Es entsteht damit eine DNS, die Jod enthält (KRÖGER 1964). Da die DNS als Trägerin der genetischen Information die Synthese der Proteine (u.a. Enzyme) reguliert, tritt durch diese Fehlinformation der jodierten DNS eine Storung in der Virussynthese ein. Es fragt sich aber, wie weit IUDR nicht auch in den Nucleinstoffwechsel der Hornhautzellen eingreift und Epithelregeneration und Wundheilung der Cornea beeinträchtigt. (WOLLENSAK und KYPKE 1965, REIM 1965). Experimentelle Untersuchungen von KRONE (1963) lassen keinen Zweifel, daß IUDR bei menschlichen Zellen (Histiozyten und Lymphozyten) Chromosomenbrüche auszulösen vermag. Außerdem wurde schon früher darauf hingewiesen (WOLLENSAK 1963), daß die Wirkung des IUDR nicht auf den Ort der Anwendung, die Cornea, beschränkt bleibt. Gute Resorptionsmöglichkeiten über die Conjunctiva und die tränenabführenden Wege sind zweifellos gegeben, so daß ein Chromosomenbruch ernste Schäden hinterlassen kann. Somit erhebt sich die Frage, ob man Verbindungen, deren mutationsauslösende Wirkung noch nicht zu übersehen ist, für die Therapie von virusbedingten Binde-und Hornhauterkrankungen verantworten kann (WOLLENSAK 1963).

Anders verhält es sich mit FPA. Dieser Aminosäurenantagonist greift nicht in den Nucleinstoffwechsel ein (ZIMMERMANN und SCHÄFER 1963, SCHOLTISSEK und ROTT 1961). Nach WILCOX et al. (1963) beeinflußt FPA die Enzymproduktion, welche der gesteigerten Synthese von spezifischen Virusmolekülen dient. Weiterhin wird das substituierte Phenylalanin bei der Proteinsynthes miteingebaut. Dadurch wird ein falsches Virusprotein gebildet, das seine Funktion nicht erfüllen kann. Aus diesem

Mechanismus läßt sich folgern, daß von FPA kaum eine mutagene Wirkung zu erwarten ist (ROHRBORN 1960). Dies scheint ein bedeutender Vorteil für die klinische Anwendung dieses Antimetaboliten. Vorallem bei Berücksichtigung des Durchschnittsalters der an Herpes corneae erkrankten Patienten. Weitaus die Mehrzahl ist jünger als 50 Jahre (JONKERS 1962). Demnach sind Bedenken gegen die uneingeschränkte Anwendung eines Chemomutagens wie zum Beispiel IUDR nicht von der Hand zu weisen.
Über den Wirkungsmechanismus von 1,5-Äthyl-3-Allyl-4-Chlor-Uracil (Substanz 4) liegen keine Untersuchungen vor. Doch dürfte das substituierte Uracil anstelle des normalen Uracils in die Messenger-Ribonucleinsäure eingebaut werden. Die Ribonucleinsäure (RNS) enthält im Gegensatz zu DNS statt des Thymin die Base Uracil. Uracil stellt demnach die einzig unterschiedliche Base zur DNS-Struktur dar und bietet damit den wohl günstigsten Angriffspunkt in der RNS, ohne dabei auch die DNS zu beeinflussen. Der Einbau des veränderten Uracils würde ebenfalls eine falsche Proteinsynthese hervorrufen, wobei die genetische Information nicht beeinträchtigt würde. Die gleiche Überlegung liegt auch der Testung der beiden Substanzen 5 und 6 zugrunde, doch hat sich keine sichere Wirksamkeit in unseren Versuchen ergeben.
Wenn nach den vorliegenden Befunden die Substanz 4 auch keinen ausgeprägten Einfluß auf die herpetische Infektion auszuüben vermag, kann vielleicht ihr Strukturaufbau Hinweise für die Suche nach wirksamen Antimetaboliten geben, die frei von mutagenen Nebenwirkungen sind.

D. Vergleich der eigenen Beobachtungen mit denen der Literatur

In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über gute Heilungserfolge mit IUDR. KAUFMAN (1963) fand bei oberflächlichem Herpes eine überzeugende Wirkung. Bei Keratitis disciformis versucht er (KAUFMAN, MARTOLI, DOHLMANN 1963) gute Ergebnisse bei Kombination von IUDR mit Corticosteroiden. Sowohl bei experimentellen Untersuchungen (CORWIN 1963, FOSCOSI 1963, LAIBSON 1963), als auch bei klinischer Anwendung (VESPA 1962), (TSUZUKI 1963, UCHIDA 1963, KÜCHLE 1963, KOCH 1965, MACH 1965) wird von guten Therapieergebnissen berichtet. Eine klinische

Übersicht von MAXWELL (1963) hingegen über 1500 Fälle weist auf nur minimale Nebeneffekte des IUDR hin. Weiterhin fand KÜCHLE (1963) keine Anhaltspunkte für eine schädigende Wirkung von IUDR auf das Hornhautgewebe.
In letzter Zeit mehren sich hingegen Stimmen, welche die klassische Behandlung der IUDR-Wirkung vorziehen (ROETTH 1963, BROSNAN 1964). In einem Therapievergleich von 80 Fällen fand MACKENZIE(1964) eine eindeutige Überlegenheit der klassischen Methode (Karbolisation mit Chemotherapie) gegenüber IUDR. Es zeigte sich vorallem eine geringe Wirksamkeit der thyminanalogen Verbindung bei Herpes corneae mit Stromabeteiligung (LAIBSON 1963,UCHIDA 1963). Ebenso bei metaherpetischen Affektionen der Hornhaut. (DUBOIS 1963). REISER (1963) berichtet über dichte Eintrübungen der Cornea nach IUDR-Behandlung. SCULLIA (1962) fand, daß dieses Mittel auf keinen Fall eine rasche Besserung zur Folge habe. Von DAVIDSON (1963) wird Mißerfolg in 30% der Fälle beschrieben. LUNTZ und MacCALLUM (1963) empfehlen daher, IUDR nur zu verwenden, wenn die bisher übliche Therapie nicht zum Erfolg führt. BURNS (1963) findet in einem Doppelblindversuch keine allgemeine Wirkung auf die akute herpetische Keratitis. Ebenso bestreitet EY et al. (1964) einen Effekt auf das Herpes simplex Virus selbst. Zellvermehrung und Virus werden in gleichem Ausmaß gehemmt. (vgl. WOLLENSAK und KYPKE 1965). Insbesondere weist EY darauf hin, daß für den Krankheitsverlauf einer Keratitis herpetica immunologische Faktoren und Besonderheiten von größerer Bedeutung sind als der nicht sehr überzeugende Einfluß von IUDR.
Auch aus den wiedergegebenen Ergebnissen spricht keine überlegene Wirkung von IUDR. Die starke Neigung zu Recidiven bleibt bemerkenswert.
In diesem Zusammenhang erscheint eine Beobachtung von CALABRESI (1963) aufschlußreich. Die allgemeine Anwendung von IUDR bei Tumor-Patienten ergebe zwar ein gutes Resultat, aber daneben eine Schädigung des haemopoetischen Systems und Erhöhung der Mutationsrate. Dies dürfte ein deutlicher Hinweis auf die mutagene Nebenwirkung des IUDR sein. Hier sei auch an MURPHY (1960) erinnert, der die ebenfalls thyminanaloge Substanz 5-Fluor-2-desoxyuridin (FUDR) als eine der zuverlässigsten Teratogene bezeichnet, welches er je getestet habe.

Für die Wirksamkeit von FPA gegenüber Herpes simplex Virus sprechen Befunde von FALKE (1963), der eine Hemmung der Entstehung von infektiösen Herpesteilchen durch FPA beobachtet hat. Dies entspricht auch dem günstigen therapeutischen Effekt unserer Untersuchungen (vgl. WOLLENSAK und KLARE 1964). WOLLENSAK und KYPKE (1965) fanden außerdem, daß FPA eine wesentlich geringere Hemmung auf die Epithelregeneration ausübt als IUDR.
Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stehen Befunde von NEUBAUER et al. (1965). In seinen Versuchen erwies sich FPA als wirkungslos. Dies dürfte wohl an dem verwendeten Herpesstamm liegen, wie aus eigenen Versuchen bekannt.
Literaturberichte über die von uns geprüften Uracilderivate liegen nicht vor.

E. Zusammenfassung

In den vorliegenden Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis herpetica am Kaninchen wurden IUDR, FPA und drei Uracilderivate geprüft. IUDR und FPA liefern vergleichbare Ergebnisse. Unter den Uracilderivaten scheint nur 1,5-Äthyl-3-Allyl-4-Chlor-Uracil einen gewissen Einfluß auf den Herpes corneae zu haben. Gegenüberstellung der verschiedenen Wirkungsmechanismen von IUDR, FPA und Uracil. Für die klinische Anwendung bringt IUDR durch seine chemomutagenen Nebenwirkungen Gefahren mit sich, die bei dem Aminosäuren-Antagonisten FPA nicht zu erwarten sind.

Literaturverzeichnis:

BROSNAN, J.D.: A comparative evaluation of 5-jodo-2-deoxyuridine (IDU) in the treatment of corneal herpes simplex. N.Z. med. J. 16, Suppl., 73-81 (1964)

BURNS,R.P.: A Double-Blind Study of 5-jodo-2-deoxyuridine(IDU) in Human Herpes Simplex Keratitis. Arch. Ophthal. 70, 3, 381-384 (1963)

CALABRESI, P., R. W. Mc.COLLUM, and A.D. WELCH: Suppressions of infections resulting from a deoxyribonucleid acid virus (vaccina) by systemic administration of IDU. Nature 197, 767-769 (1963).

CORRIGAN, M.J., M.J. GILKES, and ROBERTS: Treatment of dendritic corneal ulceration. Brit.med. J.2,3o4-3o5 (1962)

CORWIN, M.E.,M. OKUMOTO, P. THYGESON and E. JAWETZ: A double-blind study of the effect of IDU on experimental herpes simplex keratitis. Amer. J. Ophthal. 55, 225-229 (1963).

DAVIDSON, S.I.: IDU in herpetic keratitis. Lancet 1, 555 (1963).

DUBOIS, J.: Traitement de l'herpes de la cornee par l'IDU. Bull. Soc. belge Ophthal. 135, 5o4-5o8 (1963).

EY, R.C., W.F. HUGHES, A.W. HOLMES and F. DEINHARDT: Clinical and laboratory evaluation of IDU-therapy in herpes simplex keratitis. Arch. Ophthal. (Chicago) 71, 325-331 (1964).

FALKE, D.: Die Hemmung der Synthese des Herpes-simplex-Virus durch p-FPA. III. Intern. Congress of Chemoth. Sonderdruck 828 Stuttgart, G. Thieme-Verl. (1964).

FOSCOSI, M.,G. LEPRI, D. ANDREANI, F. PARDUCCI: Our present experience with IDU in Ophthalmology. Ophthalmologica (Basel) 146, 3, 199-2o8 (1963).

GNÄDINGER, M. und R. ZINTZ: Untersuchungen über die Wirkung von IDU auf Gewebekulturen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 167, 355-366 (1964).

HALLERMANN, W.: Ergebnisse der Keratoplastik bei Herpes.Klin. Mbl. Augenheilk. 146, 2, 161-172 (1965).

JONKERS, G.H.: Statistical investigations on the occurrence of herpes simplex corneae. Ophthalmologica 144, 4o5-4o8 (1962).

KAUFMANN, H.E.: Present status of IDU-therapy in herpetic keratitis. Eye, Ear, Nose,Thr. Monthly, 42, 35-37 (1963)

KAUFMANN, H.E., E.L. MARTOLI and C.H. DOHLMANN: Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids. Arch. Ophthal. 69, 468-472 (1963).

KOCH, P.: Erfahrungen mit dem Virostaticum Joduracildesoxyribosid (JUDR) bei Herpes-Erkrankungen des Auges. Klin. Mbl. Augenheilk. 146, 2,267-27o (1965).

KRÖGER, H.: Wirkungsmechanismus von Carcinostatica. Naturwissensch. Rundschau 17 3o5-3o9 (1964).

KÜCHLE, H.J.: Zur Frage unerwünschter Nebenwirkungen von IDU auf die Hornhaut. Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 65, 4o9-413 (1963).

LAIBSON, P.R., T.W. SERY and I.H. LEOPOLD: The Treatment of herpetic keratitis with 5-jodo-2-desoxyuridine (IDU). Arch. Ophthal. 7o 52-58 (1963).

LUNTZ, M.H. and F.O. MacCALLUM: Treatment of herpes simplex Keratitis with IDU. Brit. J. Ophthal. 47, 449 (1963)

MACH, H. und Z. WILCZEK: Über die Behandlung der Keratitis herpetica mit IDU. Klin. Mbl. Augenheilk. 146, 27o-274 (1965).

MACKENZIE, A.D.: A comparison of IDU-solution, IDU-ointment, and carbolization in the treatment of dendritic corneal ulcer. Brit. J. Ophthal 48, 274 (1964).

MAXWELL, E.: Treatment of herpes keratitis with IDU. Amer. J. Ophthal. 56, 571-573 (1963).

MAXWELL, E.: Further clinical Evaluation of IDU. Amer. J. Ophthal. 59, 42-45 (1964).

MURPHY,M.L.: 5-Fluoro-2-deoxyuridine. Ciba Foundation-Symposion on congenital malformations 1962,Churchill Ltd. London.

NEUGEBAUER, H., D. FALKE und C. SIMONIS: Die Wirkung von Actidion, Actinomycin, Puromycin und Ribonucleinsäure (RNS) auf eine standardisierte Herpes-Keratitis beim Kaninchen. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal 168, 256-263 (1965).

PRUSOFF, W.H.: Discussion of the possible mechanism of action of IDU and chymotrypsin in the treatment of herpes

simplex keratitis. Trans. Amer. Acad. Ophth. Otolaryng. 67 707-709 (1963).

REIM,M. und H.P. SCHRAMM: Beitrag zur biochemischen Wirkung des IUDR auf die Hornhaut. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 168, 185-197 (1965).

REISER, K.A.: Über Hornhautschädigung durch Emanil. S.-B. Verein Rhein.-Westf. Augenärzte 57 - 60 (1963).

ROETTH, A. de: Treatment of herpetic Keratitis. Amer. J. Ophthal. 56, 729 - 731 (1963).

RÖHRBORN, G.: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene. Experimentia (Basel) 16, 523 - 529 (1960).

SCHOLTISSEK, C., and R. ROTT: Influence of p-Fluorphenylalanine on the Production of viral ribonucleid acid and on the utilizability of viral protein during multiplication of fowl-plague virus. Nature (Lond.) 191, 1023 - 1024 (1961).

SCULLA, L.: La nostra experienza sul trattamento con IDU della cheratoconjunctivite epidemica. Bool. Oculist. 41, 832 - 837 (1962).

SOOD, N.N. and V.J. MARMION: Superficial herpetic keratitis treated with IDU. Brit. J. Ophthal. 48, 609 (1964).

TSUZUKI, K. and T. HIROSE: IDU - therapy of herpetic keratitis J. clin. Ophthal 17, 374 - 376 (1963).

UCHIDA, Y., H.HIGAI, T. KITAMURO, K. MATSUMARA: Treatment of herpes simplex keratitis by IDU ointment. J. clin. Ophthal. 17, 323 - 327 (1963).

VESPA, E.: La IDU nella terapia locale delle cheratite erpetiche. Ann. Ottal. 88, 693 - 699 (1962).

WEIDEL, W.: Virus und Molekularbiologie, Springerverlag (Heidelberger Taschenbücher) (1964).

WHEELER, M.B., C.V.HARDING and W.L. HUGHES: Incorporation of IDU by the rabbit lens epithelium in vitro. Arch.Ophthal. 71, 861 - 864 (1964).

WILCOX, W.C., and H.S. GINSBERG: Protein synthesis in type 5 adenovirus infected cells. Effect of p-FPA on synthesis of protein, nucleid acids and infectious virus. Virology 20, 269 - 280 (1963).

WOLLENSAK, J.: Antimetaboliten zur Therapie von Viruserkrankungen der Binde-und Hornhaut. III. Intern. Kongr. für Chemotherapie Stuttgart: Georg Thieme 1964, Volume I, S. 822-828.

WOLLENSAK, J.: Weitere Erfahrungen mit Antimetaboliten bei Keratitis herpetica (einschließlich IDU). Tagg. der Bay. Augenärzte Erlangen 1963. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 617-618 (1964).

WOLLENSAK, J. und U. KLARE: Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis superficialis herpetica. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 167,214-244 (1964).

WOLLENSAK, J. und W. WYKE: Hemmung von Epithelregeneration und cornealer Wundheilung beim Kaninchen durch Antimetaboliten. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 168, 102-115 (1965).

ZIMMERMANN, T., and W. SCHÄFER: Effect of p-Fluorphenylalanine on fowl plague virus multiplication. Virology 11, 676-698 (1960).

Ich danke meinem verehrten Doktorvater Priv. Doz. Dr. J. Wollensak für die Bereitstellung des Themas, seine allzeitige Hilfsbereitschaft und sein freundliches Entgegenkommen bei der Durchführung der Versuche und Anfertigung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 18.10.1940 wurde ich in Litzmannstadt als Sohn des Pfarrers Hugo Karl Schmidt und seiner Ehefrau Edith Julianna, geb. Bredow, geboren.
1944 Flucht nach Bayern.
1946 - 1950 Volksschule in Roth bei Nürnberg.
1950 - 1959 Humanistisches Gymnasium in Schwabach.
1959 - 1960 Ableistung des Grundwehrdienstes.
1960 - 1966 Medizinstudium in Erlangen und Wien.
Am 15.8.1966 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Peter Schmidt

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5